

110) Number of the publication		2095081
(130) Kinds of the document		C1
(140) Dates of the publication		1997.11.10
(190) Countries of the publication		
(210) Registration numbers of the application		
(220) Dates of application		1991.12.13
(460) Dates of the publication of the formula of the invention		
(516) Numbers of edition МПК		6
(511) Basic indexes МПК		A61K38/21
(511) Basic indexes МПК		A61K9/08

The name

(711) Names of the applicant

ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Aktsionernoe obshchestvo "BIOFA" (LT)

(721) Names of the inventor

Bumjalis Vladas-Al'girdas Vladovich [LT]

(721) Names of the inventor

Janulajtis Ehugenijus-Arvidas Andrevich [LT]

(721) Names of the inventor

Mauritsas Mikolas Mikolovich [LT]

(721) Names of the inventor

Radzjavichjus Kostas Iono [LT]

(731) Names патентообладателя Aktsionernoe obshchestvo "BIOFA" (LT)

№2095081. Abstract

FIELD: pharmacy. **SUBSTANCE:** composition is a lyophilizate obtained from an aqueous solution containing interferon ($1\text{--}6.6 \times 10^6$ IU; sodium chloride

8.5-9.05 mg; partially hydrolyzed dextran (molecular mass is 60 ± 10 kDa) 5-30 mg, and buffer mixture up to pH value of solution 7.0-7.6 (as measured for 1 ml).

Preferably, polyglucin and phosphate mixture were used as dextran and buffer, respectively. Composition is used for preparing drugs used for viral infection treatment (Injection solutions, intranasal aerosols, eye drops and others).

EFFECT: enhanced effectiveness of composition. 3 cl, 1 tbl

R
50

19



(19) RU (11) 2095081 (13) C1
(51) 6 A 61 K 38/21, 9/08

Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
к патенту Российской Федерации

(21) 5016925/14 (22) 13.12.91
(46) 10.11.97 Бюл. № 31
(72) Бумялис Владас-Альгирдас Владо-
вич(LT), Янулайтис Эугениюс-Арвидас Ан-
дрович(LT), Маурицас Миколас
Миколович(LT), Радзивичюс Костас
Ионо(LT)
(71) (73) Акционерное общество "БИОФА"
(LT)
(56) ЕР, заявка N 123291, кл. A 61 K
45/02, 1984.
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИ-
ЦИЯ АНТИВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ
(57) Использование: для приготовления ле-
карств от вирусных инфекций, в частности

инъекционных растворов, интраназальных
аэрозолей и капель, в том числе глазных.
Сущность изобретения: композиция в фор-
ме лиофилизата, полученного из водного
раствора, содержащего интерферон - $(1-6,6) \cdot 10^6$ МЕ, хлорид натрия 8,5-9,05 мг,
частично гидролизованный декстран с ММ
 60 ± 10 кД 5-30 мг, буферную смесь - до
рН раствора 7,0-7,6, в расчете на 1 мл
раствора. Предпочтительно в качестве де-
кстрана содержится полиглюкин, а в каче-
стве буферной смеси - фосфатная смесь, 2
з.п. ф-лы, 1 табл.

RU

2095081

C1

C1

2095081

RU



Настоящее изобретение касается приготовления интерферонсодержащих композиций, способных сохранять свою биологическую активность, которые могут найти применение как лекарства, например, от многих вирусных инфекций, в частности, для приготовления инъекционных растворов, интраназальных аэрозолей и капель, в том числе глазных.

Для устранения возможных побочных эффектов и обеспечения воспроизводимости наблюдаемых лечебных эффектов желательно использовать интерфероны с высокой специфической активностью. Однако хорошо известно, что растворы интерферонов с высокой специфической активностью являются биологически нестабильными, что затрудняет создание биологически устойчивых лекарственных форм клинического использования.

При создании лекарственных форм интерферонов известно использование в качестве стабилизаторов биологической активности компонентов человеческого альбумина (EP 0133767, A 61 K 45/02, 1984), сахаров-гликозы, маннозы, галактозы, фруктозы, сахарозы и др. (EP 0133767, A 61 K 45/02, 1984), декстранов и гидроксиглицилкрахмала (EP 0150067, A 61 K 45/02, 1985), полизтиленгликоля и гидроксиглицилцеллюзы (EP 0152345, A 61 K 45/02, 1985), поликарбоновых кислот - сополимеров метилметакрилата и малеиновой кислоты, Na-соли карбоксиметилцеллюзы и ксилита (DE 3642223, A 61 K 45/02, 1988).

Применение человеческого альбумина как стабилизатора лекарственных форм интерферонов связано с дополнительным контролем полученных лекарственных форм на отсутствие антигена гепатита В, вируса СПИДа. Использование этого компонента ограничено также недостаточностью сырья - донорской крови.

По эффекту сохранения биологической активности ближайшим аналогом данного изобретения является лиофилизованная фармацевтическая композиция, растворяемая в стерильной воде, содержащая в качестве стабилизирующих веществ аминокислоты или их производные (глицин, аланин), а также человеческий альбумин (EP 0082481 A 61 K 45/02, 1982 или US 4496537, A 61 K 45/02, 1983).

Однако биологическая стабильность этой композиции сохранялась в сущности только 6 месяцев. Кроме того, в данной композиции хотя и в уменьшенных количествах применяется человеческий альбумин.

Технической задачей настоящего изобретения является увеличение срока, в течение которого интерферонсодержащая композиция сохраняет биологическую активность с одновременным исключением из лекарственной формы человеческого альбумина.

Это достигается путем использования интерферонсодержащей композиции, включающей полиглюкин и подходящую буферную систему для поддержания pH в растворах лекарственной формы, преимущественно в интервале 7,0-7,6.

Применяемый как стабилизатор биологической активности полиглюкин (Polyglucosidum, Полиглюкин ГФХ ст. 545) представляет собой стерильный раствор среднемолекулярной фракции (60000 ± 10000 D) частично гидролизованного декстрана в 0,9%-ном изотоническом растворе хлорида натрия. Полиглюкин получают гидролизом нативного декстрана, синтезированного из сахарозы с помощью Leuconostoc mesenteroides штамма СФ-4. Содержание полиглюкина в препарате 5,5-6,5%.

Количество полиглюкина, которое используют для приготовления стабилизированных интерферон-содержащих композиций, составляет 5 - 30 мг на каждый 1 мл разбавленного раствора.

Человеческий интерферон, используемый в предлагаемой композиции, может быть α-интерфероном или γ-интерфероном в количестве, соответствующем $1 \cdot 10^6$ - $6,6 \cdot 10^6$ МЕ/мл.

Биологическая активность интерферонов определялась в культуре перевиваемой линии клеток кожно-мышечной ткани человека против вируса везикулярного стоматита.

Полиглюкин для увеличения срока сохранения биологической активности интерферонсодержащими композициями, по нашим сведениям, ранее не использовался. Использование же сходных по природе веществ, таких как декстран (ММ 10000 - 100000 D), известно (EP 0150067, A 61 K 45/02, 1985), но только для γ-интерферона и в сочетании с гидроксиглицилкрахмалом. Однако достигаемый срок сохранения биологической активности в таких случаях составляет не более 2-х недель при 40°C.

Таким образом, данное изобретение ясным образом не следует из известного уровня техники.

Возможность осуществления изобретения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Методика получения композиций для последующих примеров одинаковая. В емкость вместимостью 1000 мл

наливают 250-500 мл воды для инъекций и добавляют требуемое количество натрия хлористого. Содержимое перемешивают. К полученному раствору добавляют натрий фосфорнокислый двухзамещенный двенадцативодный и натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный, перемешивают до полного растворения солей и добавляют 6%-ный раствор полиглюкина. Затем доводят pH раствора фосфорной кислотой или натрием едким. К полученному раствору добавляют раствор интерферона и объем доводят водой для инъекций до 1000 мл, корректируя pH фосфорной кислотой или натрием едким.

Состав раствора для лиофильной сушки (1000 мл, по 1 мл в лекарственной форме)

Интерферон α -2 (по ВФС 42-226 ВС-89) $1 \cdot 10^6$ МЕ/мл

Натрий хлористый (по ГФ X ст.426) 8,5 г

Натрий фосфорнокислый двухзамещенный двенадцативодный 4,5 г

Натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный (ТУ 6-09-01-584-79) 1,25 г

Полиглюкин, 6%-ный раствор (по ГФ X ст. 545) 85 мл

NaOH или H₃PO₄ До pH 7,0

Вода для инъекций До 1000 мл

Пример 2. Состав раствора для лиофильной сушки (1000 мл, по 1 мл в лекарственной форме)

Интерферон γ $1,3 \cdot 10^6$ МЕ/мл

Натрий хлористый 9,05 г

Натрий фосфорнокислый двухзамещенный двенадцативодный 6,5 г

Натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный 0,5 г

Полиглюкин, 6%-ный раствор 500 мл

NaOH или H₃PO₄ До pH 7,6

Вода для инъекций До 1000 мл

Пример 3. Состав раствора для лиофильной сушки (1000 мл, по 1 мл в лекарственной форме)

Интерферон α -2 $3,2 \cdot 10^6$ МЕ/мл

Натрий хлористый 8,5 г

Натрий фосфорнокислый двухзамещенный двенадцативодный 4,5 г

Натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный 1,25 г

Полиглюкин, 6%-ный раствор 170 мл

NaOH или H₃PO₄ До pH 7,0

Вода для инъекций До 1000 мл

Пример 4. Состав раствора для лиофильной сушки (1000 мл, по 1 мл в лекарственной форме)

Интерферон α -2 $6,4 \cdot 10^6$ МЕ/мл

Натрий хлористый 9,0 г

Натрий фосфорнокислый двухзамещенный 12-ти водный 6,5 г

Натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный 0,5 г

Полиглюкин, 6%-ный раствор 500 мл

NaOH или H₃PO₄ До pH 7,6

Вода для инъекций До 1000 мл

Пример 5. Состав раствора для лиофильной сушки (1000 мл, по 1 мл в лекарственной форме)

Интерферон γ $3,1 \cdot 10^6$ МЕ/мл

Натрий хлористый 9,0 г

Натрий фосфорнокислый двухзамещенный 12-ти водный 6,5 г

Натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный 0,5 г

Полиглюкин, 6%-ный раствор 500 мл

NaOH или H₃PO₄ До pH 7,5

Вода для инъекций До 1000 мл

Пример 6. Состав раствора для лиофильной сушки (1000 мл, по 1 мл в лекарственной форме)

Интерферон γ $6,6 \cdot 10^6$ МЕ/мл

Натрий хлористый 9,0 г

Натрий фосфорнокислый двухзамещенный 12-ти водный 6,5 г

Натрий фосфорнокислый однозамещенный двухводный 0,5 г

Полиглюкин, 6%-ный раствор 500 мл

NaOH или H₃PO₄ До pH 7,6

Вода для инъекций До 1000 мл

Стабильность лекарственной формы интерферонов человека при хранении (температура 4°C) приведена в таблице.

Как видно из данных таблицы, основное преимущество лекарственных форм интерферонов человека, содержащих полиглюкин в качестве стабилизирующего агента, состоит в сохранении своей биологической активности не менее 2-х лет. Отсутствие в композиции альбумина освобождает от дополнительного контроля полученных лекарственных форм на отсутствие антигена гепатита В, вируса СПИД. Таким образом, заявляемая композиция является новой, промышленно применимой и не следует явным образом из уровня техники.

Стабильность лекарственной формы интерферонов человека при хранении (температура 4°C) приведена в таблице.

Пример 7. Получение лиофилизата. Лиофильную сушку растворов интерферонов производят известным способом. Для этого предварительно охлаждают полки лиофилизатора и приготовленные растворы интерферонов замораживают либо на полках лиофилизатора, либо в холодильнике при температуре эвтектической точки растворов (-40°C). Последовательность лиофилизации такова: температуру полок лиофилизатора

начинают поднимать через 3-4 ч после набора вакуума, при достижении продуктом температуры полок (температура полок поднимается до комнатной температуры со скоростью 0,5°C/ч), вакуум не снимается еще 2-3 ч, затем вакуум гасится сухим воздухом или сухими инертными газами, например сухим азотом. Потери активности интерферонов при лиофилизации не наблюдаются (см. таблицу).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция анти-вирусного действия в форме лиофилизата, полученного из водного раствора, содержащего интерферон, хлорид натрия, буферную смесь и дектрановый стабилизатор, отличающаяся тем, что в качестве дектранового стабилизатора она содержит частично гидролизованный дектран с мол.м. (60 ± 10) кД при следующем содержании компонентов в 1 мл раствора для лиофильной сушки:

Интерферон, МЕ	(1 -	$6,6 \cdot 10^6$
Хлорид натрия, мг		8,5 - 9,05

Частично гидролизованный дектран, мг

5 - 30

Буферная смесь

До pH рас-
твора 7,0 -

7,6

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве дектранового стабилизатора раствор для лиофильной сушки содержит полиглюкин.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве буферной смеси она содержит фосфатную смесь.

Биологическая активность лекарственных форм*

β-2 интерферон		γ-интерферон	
	(1,0x10 ⁶ НВ)	(3,2x10 ⁶ НВ)	(6,4x10 ⁶ НВ)
Содержание полиглюкана, мг/мл	5,0	10,0	30,0
Срок хранения, месяцы			
Начальный	100%	100%	100%
1	94%	103%	112%
3	101%	93%	89%
6	108%	112%	103%
9	91%	91%	120%
12	111%	115%	101%
18	101%	120%	113%
24	97%	102%	94%

Стабильность лекарственных форм, содержащих β-интерферон находится на том же уровне.

Заказ 471 Подписаное
ВНИИПИ, Рег. ЛР № 040720
113834, ГСП, Москва, Раушская наб., 4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.
Производственное предприятие «Патент»